

# Bør nyfødtscreening for cystisk fibrose innføres i Norge?

**Karolina Magdalena Sienkiewicz**



Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

20.09.07

## Forord

Temaet nyfødtscreening for cystisk fibrose fanget min interesse da jeg for ett år siden var utvekslingsstudent i Australia. En av mine pediatriiske pasienter var fire år gamle Myles, som nettopp hadde fått diagnosen cystisk fibrose. I Australia screenes alle nyfødte barn for sykdommen, men Myles hadde fått negativt resultat på testen.

Diagnosen ble først mistenkt da hans fire år yngre søster, som altså også har cystisk fibrose, ble plukket opp av screeningprogrammet.

Myles hadde bestandig vært mye syk, var liten for alderen og hadde vært gjennom mange legebesøk, tester og ulike former for behandling. Etter å ha snakket med Myles og hans foreldre, tenkte jeg over hvordan situasjonen til Myles hadde vært i dag dersom han hadde fått sin diagnose som nyfødt. Jeg syntes det ville være interessant å se nærmere på hva nyfødtscreening for cystisk fibrose faktisk har å bidra med for pasienter rammet av sykdommen, og om slik screening alt i alt er velbegrunnet. Slik fikk jeg altså ideen til emnet for min prosjektoppgave. I Norge har vi foreløpig ikke screening for cystisk fibrose, så sett med norske øyne er spørsmålet desto mer interessant og fortjener en grundig omtale.

Veileder under mitt arbeid med oppgaven har vært Ola Didrik Saugstad, som er professor i pediatri ved Universitetet i Oslo, overlege i neonatologi og bestyrer ved Pediatrisk forskningsinstitutt på Rikshospitalet.

# INNHOOLD

|  |           |
|--|-----------|
| <b>FORORD</b>  | <b>2</b>  |
| <b>1 ABSTRACT</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2 INNLEDNING</b>  | <b>6</b>  |
| <b>2.1 Problemstilling</b>                                   | <b>6</b>  |
| <b>2.2 Cystisk fibrose</b>                                   | <b>7</b>  |
| 2.2.1 Forekomst  | 7         |
| 2.2.2 Genetisk grunnlag for cystisk fibrose                  | 7         |
| 2.2.3 Patofysiologi  | 8         |
| 2.2.4 Kliniske manifestasjoner                               | 11        |
| 2.2.5 Diagnostikk  | 13        |
| 2.2.6 Behandling   | 14        |
| 2.2.7 Prognose   | 15        |
| <b>2.3 Screening</b>   | <b>16</b> |
| 2.3.1 Screeningens prinsipper og historie                    | 16        |
| 2.3.2 Nyfødtscreening i Norge                                | 17        |
| 2.3.3 Nyfødtscreening for cystisk fibrose                    | 18        |
| <b>3 METODE</b>  | <b>21</b> |
| <b>4 RESULTATER OG DISKUSJON</b>                             | <b>22</b> |
| <b>4.1 Effekt av nyfødtscreening på pasienters helse</b>     | <b>22</b> |
| 4.1.1 Diagnosetidspunkt                                      | 22        |
| 4.1.2 Komplikasjoner og livskvalitet                         | 23        |
| 4.1.3 Wisconsin-studien                                      | 25        |
| 4.1.4 Ernæringsstatus  | 26        |
| 4.1.5 Kognitiv funksjon                                      | 27        |
| 4.1.6 Lungehelse   | 28        |
| 4.1.7 Overlevelse  | 31        |
| <b>4.2. Psykososiale aspekter ved nyfødtscreening for CF</b> | <b>33</b> |
| <b>4.3 Nyfødtscreening for CF og samfunnsøkonomi</b>         | <b>34</b> |
| <b>4.4 Kan nyfødtscreening for CF gjennomføres i Norge?</b>  | <b>36</b> |
| <b>5 KONKLUSJON</b>  | <b>39</b> |
| <b>6 REFERANSER</b>  | <b>40</b> |

# 1 Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most common life-limiting disorder among whites, with an incidence in our country of about 1 in 4000-45000 live births. In Norway, the diagnosis is currently made after patients present with symptoms and signs typical of CF – and a significant proportion of patients already have severe complications at the time of diagnosis. A method for screening newborns for CF has been available since the early 1980's and is in use in several countries.

The question that arises is whether CF newborn screening should be implemented in Norway. In order to answer this, we need to know whether newborn screening represents a real health benefit to those affected by the disorder. Psychosocial aspects and cost-effectiveness of screening need to be considered as well. Also, we need to know if in the light of a different distribution of CF causing mutations than in other countries, screening for CF can give satisfying results in Norway, using methods available today.

The literature was reviewed for studies comparing the outcome of screened and non-screened cohorts as well as articles dealing with cost-effectiveness and psychosocial aspects of CF newborn screening. The distribution of mutations in our population was assessed using material from The Norwegian Centre for CF, and compared to that in other countries in order to estimate the sensitivity that can be obtained if screening our population.

Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced intensity of treatment. Moreover, children with CF diagnosed with newborn screening grow

significantly better and do better at cognitive function tests than those diagnosed conventionally. There is as yet no definite effect on pulmonary health or child survival, however, with new methods of treatment there is hope that CF newborn screening can help prevent the development of irreversible changes in the lungs of these patients. The effect on psychosocial aspects is equivocal, whereas economic analyses conclude that significant cost-savings can result from adding CF to an existing screening programme. Analysis on Norwegian data suggests that a sensitivity between 90 and 100 % can be obtained in a Norwegian population, which is no worse than in countries screening today.

As the risk of harm from the screening test is low and there is significant benefit, screening for CF is justified. Today both clinical and economic evidence suggests that a newborn screening programme for CF should be adopted in Norway.

## 2 Innledning

### 2.1 Problemstilling

Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig og relativt hyppig arvelig sykdom som rammer kroppens eksokrine kjertler og fører til redusert livskvalitet og tidlig død.<sup>1-4</sup> Tanken bak å screene nyfødte for CF er selvsagt et ønske om tidligere diagnosestilling, som igjen vil muliggjøre tidligere behandlingsstart og forhåpentligvis en bedre prognose for de som er rammet.<sup>5</sup> En akseptabel screeningmetode for nyfødte barn finnes og er tatt i bruk i blant annet Frankrike, USA og Australia<sup>7-10</sup>, altså land med helsevesen blant de beste i verden. Spørsmålet som melder seg er om screening for cystisk fibrose bør tas inn også i det norske screeningprogrammet for nyfødte.

For å besvare spørsmålet er det to aspekter ved saken man må ta stilling til. Det første er hvorvidt screening for CF gir en reell gevinst – først og fremst helsemessig – for de som rammes av sykdommen. Herunder hører det med å se på hvor mye tidligere diagnosen stilles når man benytter seg av screening, sammenlignet med en diagnose stilt på bakgrunn av klinisk mistanke. I tillegg må en sammenlikne overlevelse, livskvalitet og sykkelighet blant de pasienter som har gjennomgått screening og de som ikke har det, og en må se på psykososiale aspekter ved å screene. Hvordan en eventuell gevinst står i forhold til kostnader ved å etablere et screeningprogram for CF må også vurderes.

Det andre viktige aspektet dreier seg om diagnostisk sikkerhet. De resultater som er oppnådd i andre land kan neppe overføres direkte til norske forhold. Det kommer av at vi i Norge har en litt annen fordeling av CF-mutasjoner enn i andre land.<sup>11,14</sup> Den

vanligste sykdomsfremkallende mutasjonen i CFTR-genet,  $\Delta F508$ , er noe mindre prevalent i Norge.<sup>11-14</sup> Problemet ligger i at dersom screeningmetoden også omfatter genetisk testing, er det en fordel når flest mulig pasienter har én og samme mutasjon. En må derfor spørre seg om hvorvidt vi i vår befolkning kan oppnå en akseptabel diagnostisk sikkerhet med de metoder som foreligger.

## **2.2 Cystisk fibrose**

### **2.2.1 Forekomst**

Cystisk fibrose (CF) er den hyppigst forekommende recessivt arvelige sykdommen i Norge og ellers blant mennesker av Nord-europeisk avstamning. I deler av den vestlige verden har 1 barn per ca 2500 fødte CF.<sup>1-4</sup> Det finnes ikke pålitelige tall fra Norge, men sykdommen antas å være omtrent så hyppig som i Sverige, hvor ett barn per 4000-4500 er født med CF.<sup>15-16</sup> Per 1. januar 2007 var det registrert 260 personer i Norge med denne diagnosen, rundt halvparten av disse er under 18 år.<sup>17</sup>

### **2.2.2 Genetisk grunnlag for cystisk fibrose**

CF følger en autosomal recessiv arvegang. Sykdommen skyldes mutasjon i et gen som befinner seg på lokus q31.2 på den lange armen av kromosom 7. Genet koder for en ionekanal, CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), og kan rammes av en mengde ulike mutasjoner.<sup>2,18</sup> Den hyppigst forekommende er en delesjon av tre basepar som fører til at aminosyren fenylalanin på posisjon 508 i det ferdige CFTR-proteinet faller bort; derav navnet  $\Delta F508$ . Det varierer mellom befolkninger hvor hyppig nettopp denne mutasjonen er, fra 88 prosent i Danmark til

så lite som 45 i Sør-Italia.<sup>2,11</sup> Prosenttallene ovenfor refererer til andelen alleler med en  $\Delta F508$ -mutasjon, ut av alle CF-givende alleler i befolkningen, og som kjent har hver pasient med CF to av disse. I en befolkning hvor  $\Delta F508$ -mutasjonen utgjør 70 prosent av de sykdomsfremkallende allelene, vil litt over 50 prosent av pasienter med CF være homozygote for denne mutasjonen. I tillegg vil rundt 40 prosent ha ett  $\Delta F508$ -allel samt ett annet mutert allel (det kalles compound heterozygot), mens de resterende ca. 10 prosentene vil ha sykdomsfremkallende alleler andre enn  $\Delta F508$  på begge sine kromosomer.<sup>2</sup> Dette vil si at i en slik populasjon finnes  $\Delta F508$ -mutasjonen på enten ett eller begge kromosomer hos over 90 prosent av alle pasienter med CF. Blant norske pasienter er prevalensen noe lavere, kun om lag 60 % av de muterte allelene utgjøres av  $\Delta F508$ -mutasjonen.<sup>11-14</sup>

I dag er det identifisert over 1300 ulike mutasjoner i CFTR-genet.<sup>19</sup> Andre mutasjoner er nokså sjeldne hver for seg. Blant kaukasiere forekommer mindre enn 20 av disse hyppigere enn i 0,5 prosent av muterte gener.<sup>11</sup> Rundt halvparten av mutasjoner andre enn  $\Delta F508$  er av typen missense, og ellers forekommer punktmutasjoner, rammeskifte- og nonsensemutasjoner, samt andre typer.<sup>2</sup>

### **2.2.3 Patofysiologi**

CFTR er en av ionekanalene som er ansvarlig for transport av klorid( $Cl^-$ )ioner over membranen i epitelceller. Denne kanalen sitter i den apikale delen av cellen og aktiveres av syklisk adenosin monofosfat (cAMP). Når kanalen er defekt, blir derfor membranen relativt impermeabel for  $Cl^-$ . Dette gir seg utslag på ulike måter i ulike organer. De organene som rammes hardest av mangelen på funksjonelt CFTR er luftveiene og pankreas. La oss først se på luftveiene. Hos friske mennesker



transporterer CFTR klorid fra epitelet ut i luftveiene. Når denne transporten faller bort blir kloridionene inne i cellen, og dette fører til at natriumioner ( $\text{Na}^+$ ) og vann diffunderer fra luftveissekretet inn i cellen. Når vanninnholdet synker, blir luftveissekretet dehydrert og viskøst. Dette er sentralt i patofysiologien i CF. Den samme mekanismen er ansvarlig for det viskøse sekretet som sees i pankreas og i andre organer som i større eller mindre grad affiseres av CF. I svettekjertlene er situasjonen en annen. CFTRs oppgave her er ikke å skille klorid ut i lumen av svettekjertelen, dette er det andre ionekanaler som står for. Dermed er innholdet av klorid, samt natrium som passivt følger med, normalt i primærsekretet i lumen av svettekjertelen, også hos en person med CF. CFTRs har sin oppgave i epitelcellene som kler svettegangen. CFTRs oppgave her består i å frakte klorid fra lumen av svettegangen og inn i epitelcellen. Natrium vil da følge passivt med, og mindre salt tapes i svetten. Hos en person med CF er denne reabsorpsjonen defekt, og det høye saltinnholdet i svette er diagnostisk for sykdommen.<sup>3</sup>

Hvor alvorlig den kliniske manifestasjonen av CF er, avhenger til en viss grad av hvilken type mutasjon som har rammet CFTR-genet.  $\Delta\text{F508}$ -mutasjonen fører til en nærmest fullstendig mangel på CFTR og er dermed en alvorlig sykdomsvariant. Andre mutasjoner kan være assosiert med mildere sykdom, da enkelte av disse gir opphav til relativt normalt fungerende kloridkanaler. Av de som er homozygote for  $\Delta\text{F508}$  får for eksempel 99 prosent pankreassvikt. Det samme gjelder 72 prosent av de som er compound heterozygote, men kun 36 prosent av de som ikke har  $\Delta\text{F508}$ -mutasjonen i det hele tatt får pankreassvikt.<sup>2-3</sup>

Som omtalt ovenfor, fører feilen i kloridtransport hos personer med CF, til at sekret i luftveier, pankreas og andre organer blir mer viskøst enn hos friske personer. I luftveiene fører dette i første omgang til ciliær dysfunksjon samt utvidelse av bronkioler og bronkier. Ettersom det viskøse slimet ikke kan dreneres på vanlig måte, samler det seg i luftveiene og disponerer for kronisk infeksjon i bronkiene. *Stafylokokkus aureus* og *Pseudomonas aeruginosa* er de patogenene som oftest infiserer luftveiene hos CF-pasienter.

Over tid, med kronisk eller stadig tilbakevendende bronkitt, skades veggen i bronkiene og pasientene utvikler bronkiektasi. Først rammes gjerne de øvre lappene, men etter hvert som sykdommen skrider frem, rammes alle områder av lungene. Obstruksjon med viskøst mukos syntes imidlertid ikke å være nok til å forklare alle forandringer som skjer i lungene til personer med CF, og sannsynligvis spiller mange andre faktorer inn. I lungene til en CF-pasient finner det typisk sted en overdrevet, dog lite effektiv inflammatorisk respons. Neutrofile granulocytter infiltrerer vevet, selv i fravær av infeksjon, og i desto større grad under en infeksjon. Samtidig antar *Pseudomonas aeruginosa*, om den finnes i lungene, en mukoid form som gjør den motstandsdyktig mot fagocytose fra de neutrofile granulocytene sin side. Dermed skader den inflammatoriske responsen vevet, samtidig som bakterien går fri.<sup>1-4</sup>

Som tidligere nevnt er pankreas det organet som sammen med lungene rammes hardest av CF. Det varierer hvor alvorlige forandringene i pankreas er. I mildere tilfeller dreier det seg kun om dilaterte utførselsganger fylt med tykt pankreassekret. Alvorligere er det når utførselsgangene blokkeres nok til at sekretet ikke kommer seg ut i tynntarmen. I stedet skader det pankreas, og noen pasienter får pankreatitt. Over

tid vil den eksokrine delen av pankreas atrofiere og erstattes av fibrøst arrvev, samtidig som de dilaterte utførselsganger danner cyster. Det er dette bildet som har gitt sykdommen navnet cystisk fibrose. Den eksokrine delen av pankreas har som oppgave å produsere fordøyelsesenzymer samt bikarbonat. Fordøyelsen av fett er spesielt avhengig av en fungerende pankreas, ettersom lipase hovedsakelig produseres av pankreas, samtidig som det alkaliske miljøet som bikarbonatet skaper er nødvendig for at gallesyre skal fungere normalt. Når fordøyelsen av fett svekkes, går det også ut over de fettløslige vitaminene, vitamin A, D, E og K.<sup>1-4</sup>

#### **2.2.4 Kliniske manifestasjoner**

De patologiske forandringene i lungene gir seg i utslag i plager som kronisk hoste – hos noen er denne blodig – samt stadige luftveisinfeksjoner som kan vare i flere uker. De fleste pasienter utvikler før eller siden obstruktiv lungesykdom og cor pulmonale, og sistnevnte er også oftest den direkte årsaken til at pasienten dør. Klubbing av fingre forekommer hyppig og er ofte det tegnet som gir mistanke om CF. Spontan pneumothorax er en ikke uvanlig komplikasjon til lungesykdommen hos CF-pasienter og sees helst hos eldre pasienter med langtkommen sykdom. Noen pasienter får plager også i de øvre luftveier. Tykt slim finnes på overflaten av alle slimhinner, også i bihulene, og dermed plages nesten alle CF-pasienter med bihulebetennelser. I tillegg får om lag en fjerdedel på et eller annet tidspunkt nasalpolypper, som utvikles på grunn av den kroniske betennelsestilstanden i slimhinnen.<sup>1-4,18,20</sup>

Pankreas har en stor reservekapasitet, og først når pankreasfunksjonen synker til under 10 prosent av det normale melder symptomer på pankreassvikt seg i form av voluminøs, fettglinsende og illeluktende avføring, oppblåst mage og dårlig

vektøkning. I tillegg kan pasienten få symptomer på vitaminmangel. Absorpsjonen av næringstoffer i tarmen svekkes ytterligere av at tarmkjertlene produserer tykt slim som legger seg som en hinne over innsiden av tarmen. Alt i alt tapes ikke bare fett, men også protein og gallesyre i avføringen. Dårlig vektøkning og lengdevekst er et av viktigste sykdomstrekkene hos barn med CF.<sup>1-4,18</sup>

Hos mellom 10 og 20 prosent av barn med CF melder den gastrointestinale siden av sykdommen seg allerede ved fødselen i form av mekoniumileus. Seigt tarmsekret i kombinasjon med manglende enzymaktivitet gjør at tarmen blokkeres helt. Dette er en livstruende situasjon som krever øyeblikkelig hjelp.<sup>1-4,18,55</sup>

Den endokrine delen av pankreas – de Langerhandske øyer – spares som regel hos personer med CF. Men en viss andel får også skade på disse og utvikler diabetes.<sup>21</sup>

Det bør også nevnes at noen CF-pasienter utvikler leversykdom. Det skyldes at slim blokkerer gallens utførselsganger. Opphopningen av galle bidrar ikke bare til den allerede omtalte malabsorpsjonen, men fører også over tid til leverskade.<sup>22-23</sup>

Infertilitet er et problem som rammer både menn og kvinner med CF, og som blir mer og mer aktuelt ettersom levealderen blant CF-pasienter stiger. Over 95 prosent av menn med CF er sterile. Det skyldes at sædlederen mangler helt hos disse mennene, og hos enkelte menn med milde former av CF er infertilitet det eneste symptomet. Kvinner har normale reproduksjonsorganer, men kan likevel være plaget med infertilitet. Det skyldes til dels at seigt sekret i livmorhalsen hindrer passasje av

sædceller, men hos mange spiller underernæring og manglende eggløsning den viktigste rollen.<sup>24–26</sup>

Det er store individuelle variasjoner i sykdomsforløpet, både med tanke på tidspunkt for symptomdebut og symptomenes alvorlighetsgrad. Noen få pasienter holder seg symptomfrie helt inn i voksen alder. En studie med mer enn 1000 CF-pasienter viste at 7 % fikk sin diagnose når de var atten år eller eldre.<sup>27</sup> Som nevnt tidligere kan noe av forskjellen i klinisk forløp forklares på bakgrunn av mer eller mindre alvorlige mutasjoner, men også blant pasienter med samme mutasjoner er det individuelle forskjeller.

### **2.2.5 Diagnostikk**

Helsevesenet i ulike land har ulike strategier når det gjelder diagnostisering av CF. Screening vil bli omtalt i detalj senere. I Norge startes diagnostisk utredning når pasientens symptom bilde gir mistanke om CF.<sup>15–16</sup> Som nevnt plukkes de 10 til 20 prosentene med mekoniumileus opp allerede ved fødselen. I tillegg vil en viss andel utredes på bakgrunn av at CF finnes i familien.<sup>1</sup> Men ellers har hoveddelen av pasientene vært igjennom en kortere eller lengre periode med sykdom før mistanke om CF fattes.<sup>15,28–30</sup>

Diagnosen stilles ved hjelp av svetteiontoforese – den såkalte svettetesten. Testen foregår ved at pilokarpin, et kolinergikum, påføres et lite område av huden. En svak strøm fra to elektroder sørger for at stoffet trenger inn i huden og fremkaller en svetteeksjon. I den påfølgende halvtimen samles svetten fra hudområdet opp og analyseres. For en pålitelig analyse er det nødvendig med minst 100 ml svette, og

klorverdier på over 60 mmol/l hos barn er diagnostiske. Normale verdier skal ligge på under 40 mmol/l, mens verdier mellom 40 og 60 mmol/l regnes som grenseverdier.

En positiv verdi bør bekreftes ved å gjenta testen 1-2 ganger med mindre DNA-analyse påviser to CF-mutasjoner.<sup>31-33</sup>

DNA-analyse utføres for å identifisere mutasjonene hos en person med bekreftet eller mistenkt CF. Rutinemessig testes det først for  $\Delta F508$ -mutasjonen. Med PCR-teknikk kan mange flere mutasjoner undersøkes. Når et barn diagnostiseres med CF vil man også tilby gentesting av foreldre og friske søsken. Prenatal diagnostikk er tilgjengelig og tilbys i enkelte land foreldre som allerede har et barn rammet av CF.<sup>16</sup>

Klinisk utredning som de fleste CF-pasienter må gjennom, omfatter grundig utredning av luftveiene, med hovedvekt på radiologi, mikrobiologiske prøver og lungefunksjonstesting, samt malabsorpsjonsutredning i form av blodprøver, tester på avføring og registrering av kosthold.<sup>1-4,15-16</sup>

## **2.2.6 Behandling**

Behandlingen av CF stiller store krav til motivasjon, den er komplisert og tidkrevende. CF kan i dag ikke helbredes, og behandlingen tar derfor sikte på å lindre symptomer og hindre forverring av sykdom. Når det gjelder luftveiene står lungefysioterapi, inhalasjonsbehandling med slimløsende midler samt antibiotikabehandling sentralt. Tilpasset fysisk aktivitet er også viktig for å beholde så god lungefunksjon som mulig. Noen pasienter med lungesykdom i terminal fase kan tilbys hjertelungetransplantasjon. Malabsorpsjon og derav følgende dårlig vekst

bedres ved at fordøyelsesenzymer samt vitamintilskudd tilsettes maten, og det anbefales en fettrik kost.<sup>1-4,16</sup>

Omfattende forskning på området gir håp om at genterapi kan bli mulig i overskuelig framtid. Prinsippet for slik behandling er å føre en normal utgave av CFTR-genet inn i de affiserte cellene for eksempel ved inhalasjon av en modifisert viral vektor, noe som vil helbrede luftveisaspektet av sykdommen.<sup>2,34</sup>

### **2.2.7 Prognose**

Prognosen for personer med CF har bedret seg radikalt over de siste tiårene. For 50 år siden hørte det til sjeldenhetene at et barn med CF overlevde sin 10-årsdag. I dag ligger median levealder i Norge på 30-40 år og er stigende. Praktisk talt alle norske CF-pasienter når i dag voksen alder.<sup>17</sup> Ved det danske cystisk fibrose-senteret i København forventer man ut fra prognostiske beregninger at 80 % av pasientene vil leve lenger enn til 45 års alder. Den gledelige økningen i levealder gjenspeiler at pasienter takket være bedre behandling generelt holder seg friskere lenger.<sup>35</sup>

## 2.3 Screening

### 2.3.1 Screeningens prinsipper og historie

Screening, det vil si å teste asymptotiske individer for en gitt sykdom slik at en kan starte behandling tidligere og dermed bedre prognosen, er kanskje ikke en ny idé innen medisinen, men først i nyere tider har screening blitt praktisk gjennomførbart. Det skyldes at visse kriterier må oppfylles for at en screeningtest skal tjene sitt formål. For det første må det finnes en test som kan fange opp den gitte sykdommen på et preklinisk stadium, og testen må være enkel å gjennomføre, slik at store befolkningsgrupper kan testes. Testen må ha liten risiko for bivirkninger samt en akseptabel sensitivitet og spesifisitet. Like viktig er det at det finnes god behandling som vil være tilgjengelig for de identifiserte pasientene, og ikke minst må pasienten ha en klar klinisk fordel av å starte behandling på et presymptomatisk stadium. En screeningtest er ikke diagnostisk, og det må derfor finnes et tilfredsstillende apparat for videre utredning.<sup>36-37</sup>

Den tidligste formen for screening var sannsynligvis den som det amerikanske forsvaret startet med allerede i 1917 da de testet alle rekrutter med tanke på psykisk utviklingshemning og annen psykisk sykdom.<sup>37</sup> Innenfor nyfødtscreening var den amerikanske legen Robert Guthrie en pioner. Han fant på begynnelsen av 60-tallet en metode som tillot å teste alle nyfødte for fenylketonuri (tidligere kalt Føllings sykdom). Testen var revolusjonerende enkel og gikk ut på å dryppe noen dråper blod fra spedbarnets hæl ned på et filterpapir – det såkalte Guthrie-kortet – for deretter å analysere det tørkede blodet for mengde av fenylketon. I årene som kom ble det utviklet tester for 30 andre medfødte sykdommer som kunne gjøres med Guthrie-



kortet.<sup>38-39</sup> Filterpapirmetoden er fortsatt den ledende metoden innenfor nyfødtscreening.

### **2.3.2 Nyfødtscreening i Norge**

I Norge screenes i dag nyfødte for to tilstander: Fenylketonuri (Føllings sykdom) og medfødt hypotyreose. Nyfødtscreening er et frivillig tilbud, men de aller fleste barn født i Norge gjennomgår programmet.<sup>40</sup>

Screeningtestene ble frem til 2004 gjort som serumanalyser. I dag bruker man imidlertid filterpapirprøver der fire store bloddråper dryppes på filterpapir og analysen utføres på det tørkede blodet. Metoden er enklere enn de tidligere serumanalysene, og prøvesvarene er nå klare i løpet av et døgn. Blodet tas som regel fra spedbarnets hæl mellom 60 og 72 timer etter fødselen. Prøver fra hele landet sendes til Nyfødtscreeningen ved Rikshospitalets Pediatriske forskningsinstitutt (PFI), der de analyseres.<sup>40</sup>

I verdenssammenheng har vi lange tradisjoner med å screene nyfødte, screening for fenylketonuri startet allerede i 1969. I Norge identifiseres 4-5 barn med denne sykdommen hvert år, det tilsvarer ett barn per 13 250 fødsler. Når diagnosen stilles, settes barnet så snart som mulig på en streng, livslang diett. Ubehandlet fører sykdommen uten unntak til at pasienten utvikler alvorlig mental retardasjon samt nevrologiske skader. Med livslang diett kan imidlertid mental retardasjon unngås i omkring 75 % av tilfellene, og de fleste pasienter lever normale liv. Altså er det liten tvil om verdien av å screene.<sup>37-38,40</sup>

Screening for medfødt hypotyreose startet i Norge i 1979. I gjennomsnitt fødes 17 barn med denne tilstanden i Norge hvert år, noe som tilsvarer ett barn per 3200 fødsler. Uten behandling fører medfødt hypotyreose til alvorlig psykisk og fysisk utviklingsforstyrrelse, kalt kretinisme. Før screening ble innført ble under halvparten av barna diagnostisert tidsnok til å hindre hjerneskade. Behandlingen for medfødt hypotyreose er effektiv, enkel og billig, og derfor screenes tilstanden for i så å si alle land med et noenlunde moderne helsevesen.<sup>40-41</sup>

I en periode på 80-tallet ble det i Norge målt IRT i serum hos nyfødte for å screene for CF. Testen ble utført på Rikshospitalet og annenhvert barn ble screenet, men testen hadde for dårlig diagnostisk sikkerhet til å være tilfredsstillende, og prosjektet ble derfor skrinlagt i 1986.<sup>42</sup>

De fleste vestlige land screener sine nyfødte for langt flere tilstander enn det vi gjør i Norge.<sup>43-46</sup> Det er søkt til Sosial- og helsedirektoratet om å utvide screeningen til å omfatte mer enn 20 medfødte stoffskiftesykdommer. Sykdommene er sjeldne, men alvorlige, og kan ubehandlet føre til funksjonshemming og tidlig død. De er enkle å screene for, og effektiv behandling finnes. Etter planen skal utvidet screening starte opp fra januar 2008.<sup>47-48</sup>

### **2.3.3 Nyfødtscreening for cystisk fibrose**

I dag screenes nyfødte for CF i Australia og New Zealand, Nord-Irland, Wales og Skottland, samt i 26 stater i USA.<sup>7-10</sup> Metoden som brukes har vært tilgjengelig siden starten av 80-tallet.<sup>58</sup>

Screening for CF tar utgangspunkt i måling av immunoreaktivt trypsinogen (IRT) i blodet hos nyfødte barn. Siden oppdagelsen av CFTR-genet i 1989 har man kunnet kombinere dette med gentesting for en eller flere av de vanligste CF-mutasjonene i den aktuelle befolkningen.<sup>49-50</sup> IRT-testen tas ved å dryppe noen dråper blod fra barnets hel på filterpapir, og det tørkede blodet analyseres så for immunoreaktivt trypsinogen. Trypsinogen er et proenzym, den inaktive forløperen til trypsin. Vanligvis transporteres trypsinogen ut i tynntarmen der det omdannes til trypsin, men hos nyfødte med CF hopper det seg opp i pankreas på grunn av det seige slimet i kjertelens utførselsganger. Noe av det overflødig trypsinogen vil tas opp i blodet og kan måles som immunoreaktivt trypsinogen.

Mengden av IRT i blodet er vesentlig forhøyet hos barn med CF frem til de er en til to uker gamle, derfor er det viktig at testen tas en av de første dagene etter fødselen, som regel mellom dag 1 og 3.<sup>51</sup> Etter hvert som pankreasfunksjonen blir dårligere vil også mengden av IRT i blodet synke. Hvor høyt IRT er hos et nyfødt barn med CF gjenspeiler ikke nødvendigvis sykdommens alvorlighetsgrad, ettersom relativt lave verdier kan bety at pankreas allerede har begynt å svikte. Det er noe diskusjon rundt hvilke IRT-verdier som bør brukes som cutoff ved screening for CF. Definisjonen av en positiv verdi, altså cutoff, varierer fra 95 %- til 99 %-persentilen.<sup>49-51</sup> Ved lavere cut-off-verdier vil man få med mange falske positive som er bærere av CF-genet, ettersom disse kan ha noe forhøyet IRT, mens høyere cut-off går ut over sensitiviteten.

I de fleste land som i dag har nyfødtscreening for CF, benytter man seg av en såkalt tostegs strategi. Måling av IRT i blodet utgjør alltid det første steget. Når det gjelder

steg to finnes det flere mulige tilnærminger. Én er å utføre en ny IRT-måling, med ny cutoff-verdi, etter en tid. I dag er det imidlertid vanlig at steg to utgjøres av en genanalyse – enten kun for den vanligste mutasjonen  $\Delta F508$ , eller for et utvalg av de hyppigst forekommende mutasjonene i den aktuelle befolkningen. Dersom man gjør genanalyse som steg to, kan en tillate seg en noe lavere cutoff-verdi for IRT uten at spesifisiteten synker, og dermed vil man få færre falske negative. Noen steder har man også et steg tre, der man måler IRT-verdien på nytt hos de som hadde første verdi over cutoff, men negativ genanalyse. I de tilfellene hvor man ikke identifiserer to CF-mutasjoner ved genanalyse, må et positivt screeningresultat bekreftes med svettelest.<sup>52,73-74</sup>

Den diagnostiske sikkerheten avhenger av hvilken screeningstrategi man velger og av hvordan fordelingen av CF-mutasjoner er i den aktuelle populasjonen. Både sensitivitet og spesifisitet stiger når flere steg legges til i screeningmetoden, og sensitiviteten blir høyere jo flere prosent av pasientene som har hyppig forekommende CF-mutasjoner. Sensitivitet på mellom 90 og 100 % og spesifisitet på over 98 % er vanlig å oppnå.<sup>56,73-74</sup>

Risikoen for komplikasjoner forbundet med selve screeningmetoden er liten, og finnes dessuten allerede med det eksisterende screeningprogrammet for fenylketonuri og medfødt hypotyreoidisme.

### 3 Metode

I det følgende vil jeg nærme meg spørsmålet om hvorvidt nyfødtscreening bør innføres i Norge ved først å gå gjennom litteraturen som finnes om slik screening i andre land. Jeg vil se på de forskjellige aspektene av CF-rammedes helsetilstand og vurdere i hvilken grad den screenede pasientgruppen eventuelt kommer bedre ut enn den ikke-screenede. Om resultatet skulle være overbevisende, vil jeg så forsøke å gjøre et anslag over hvor god diagnostisk sikkerhet vi kan forvente oss hvis CF-screening innføres i Norge.

Det finnes en ikke neglisjerbar mengde studier som ved å sammenlikne screenede og ikke-screenede kohorter, tar for seg den helsemessige effekten av nyfødtscreening for CF.<sup>54-57</sup> I tillegg finnes en rekke artikler om kostnader og psykososiale aspekter ved CF-screening, som ikke baserer seg på kohorter.<sup>59,71-72,74,76</sup> Jeg gjennomførte søk i PubMed og Medline etter både originalartikler og systematiske oversiktsartikler med søkeordene ”newborn screening” og ”cystic fibrosis”. Et inklusjonskriterium var at screeningen var gjort med IRT-metoden – enten alene eller i kombinasjon. De nyttigste artiklene med tanke på å besvare problemstillingen vil bli gjennomgått i større detalj senere.

Mutasjonsfordelingen i Norge og dens implikasjoner for et eventuelt nyfødtscreeningprogram vurderte jeg ved å gå gjennom et materiale med 148 CF-pasienter fra Norsk senter for cystisk fibrose.<sup>14</sup> Jeg så på hvordan situasjonen i Norge er sammenliknet med land som i dag screener og gjorde et anslag for diagnostisk sikkerhet på bakgrunn av hvor stor andel av norske mutasjoner de tilgjengelige testene oppdager.

## 4 Resultater og diskusjon

### 4.1 Effekt av nyfødtscreening på pasienters helse

#### 4.1.1 Diagnosetidspunkt

La oss først se på diagnosetidspunktet med og uten nyfødtscreening. Accurso et al. gikk gjennom data fra det amerikanske CF Foundation Patient Registry (CFFPR) årene 2000, 2001 og 2002. Registeret inneholder data både fra stater med og uten nyfødtscreening for CF, og er dermed en god kilde til sammenlikning. I løpet av de tre årene var det blitt registrert 2566 nydiagnostiserte pasienter hvorav 256 var fanget opp ved nyfødtscreening, mens flertallet, 1760, hadde fått sin diagnose på bakgrunn av symptomer. De resterende ble diagnostisert enten på bakgrunn av mekoniumileus (484 pasienter) eller med prenatal diagnostikk (66 pasienter). Blant pasienter som fikk sin diagnose på symptomatisk grunnlag var medianalderen ved diagnosetidspunktet 14,5 måneder, med henholdsvis 25 %- og 75%-persentiler på 4,2 og 65,0 måneder. For pasienter identifisert ved nyfødtscreening var medianalderen 0,5 måneder, og 25%- og 75 %-persentilene var på henholdsvis 0 og 0,9 måneder.<sup>54</sup> I Wisconsin var gjennomsnittlig alder ved diagnose  $\pm$  standardavvik henholdsvis  $13 \pm 37$  uker i screeninggruppen og  $100 \pm 117$  uker i kontrollgruppen.<sup>56</sup>

Gevinsten kan virke relativt beskjeden. Men sett i lys av at 85 % av alle CF-pasienter utvikler pankreasinsuffisiens før de fyller 1 år<sup>82</sup>, er den kanskje likevel av betydning. Vi kan også regne ut at nesten 25 % av barna i gruppen uten screening får sin diagnose når de er 5,5 år eller eldre. Spørsmålet som må besvares er altså om tidsgevinsten oppnådd med nyfødtscreening gir de aktuelle pasientene en helsegevinst av betydning.

#### 4.1.2 Komplikasjoner og livskvalitet

God livskvalitet i forbindelse med en CF-diagnose kan sies og henge sammen med fravær av komplikasjoner og sykehusinnleggelser, i tillegg til minst mulig belastende behandling. Sims et al. fant at 6 år gamle og yngre pasienter identifisert med nyfødtscreening har behov for mindre behandling og behandlingen er mindre krevende i forhold til barn diagnostisert på klinisk grunnlag. Blant eldre barn, opp til 9 år, var det signifikant færre som måtte behandles med intravenøse antibiotikainfusjoner.<sup>78</sup>

Accurso et al. sammenlikner forekomst av komplikasjoner blant pasientene i materialet fra CFFPR. 70% av barn under ett år med symptomdiagnose hadde en eller flere komplikasjoner i løpet av det året de ble diagnostisert, sammenliknet med bare 29% av barna i screeninggruppen ( $p < 0,001$ ). Komplikasjoner var her definert som høyde under 3%-persentilen, vekt under 3%-persentilen, infeksjon med *P aeruginosa*, ødem eller hypoproteinemi, elektrolyttforstyrrelse, og til slutt sykehusinnleggelse i løpet av det året diagnosen ble stilt. Barna med symptomdiagnose hadde en tre ganger så stor risiko for høyde eller vekt under de respektive 3%-persentilene. Omtrent dobbelt så mange barn i symptomdiagnosegruppen var infisert med *P aeruginosa*, og tre ganger så mange som i screeninggruppen hadde ødem, hypoproteinemi eller elektrolyttforstyrrelse. 64% av barna i den førstnevnte gruppen hadde vært innlagt i sykehus, mot 22% i screeninggruppen. Alle resultatene var statistisk signifikante.<sup>54</sup>

En åpenbar feilkilde i denne sammenlikningen er at de pasientene som får en CF-diagnose basert på symptomer i løpet av sitt første leveår, også mest sannsynlig er de som har en mer alvorlig variant av sykdommen. Dette er altså en situasjon som favoriserer screeninggruppen. Til sammenlikning kan vi gjøre en omtrentlig beregning som er

tilsvarende fordelaktig for symptomdiagnosegruppen. Hvis vi som et grovt anslag (basert på alder ved diagnosetidspunkt som beskrevet over) regner med at om lag 45 % av barna i screeninggruppen ville ha fått sin diagnose før 1-årsalder også uten screening, og hvis vi regner ut prosentandelen som manifesterer de ovennevnte komplikasjonene kun ut ifra disse barna, finner vi fortsatt at det er en forskjell mellom de to gruppene. Bruker vi disse tallene, hadde 64 % i screeninggruppen en eller flere komplikasjoner, mot 70 % i symptomdiagnosegruppen. Dette er en overdrivelse til symptomgruppens fordel – vi har tatt med alle barna fra screeninggruppen som hadde utviklet komplikasjoner, til tross for at flere av disse neppe ville fått sin CF-diagnose før 1-årsalder uten screening. Den sanne verdien befinner seg sannsynligvis et sted imellom de to beregningene.

På det samme pasientmaterialet for året 2002 ble det i tillegg gjort en tverrsnittsanalyse. Her ble forekomst av komplikasjoner hos henholdsvis pasienter med symptombasert diagnose og screeningbasert diagnose sammenlignet i fire forskjellige aldersklasser; barn yngre enn 1 år, 2-5 år gamle barn, barn mellom 6 og 10 år og til slutt barn og unge fra 11 til 20 år. Pasienter eldre enn 20 år var ikke tatt med. De samme komplikasjoner som beskrevet over var undersøkt. Vekt og høyde under de respektive 3%-persentilene var hyppigere i symptomdiagnosegruppen i nesten alle aldersklasser. Infeksjon med *P aeruginosa* var vanligere blant pasienter med symptomdiagnose i aldersklassene <1 år og 11-20 år. Lungefunksjon, målt ved FEV1, var dårligere blant pasientene i symptomdiagnosegruppen, selv etter at det var justert for høyde og alder. Det ble ikke funnet noen forskjell i levealder eller barnedødelighet i de ulike aldersklassene.<sup>54</sup>



I likhet med analysen av komplikasjoner hos spedbarn, sammenlikner forfatterne også her alle pasienter med en screeningbasert diagnose, også de som eventuelt måtte være symptomfrie, med pasienter i ikke-screeninggruppen, som naturligvis alle enten har eller på et tidspunkt har hatt symptomer på CF. Altså finnes det et uvisst antall CF-pasienter som teoretisk sett hører hjemme i ikke-screeninggruppen, men som ikke er tatt med fordi de ikke ennå er diagnostisert med CF. Det sterkeste argumentet for at CF-screening har en reell effekt er derfor at det også i aldersklassen 11-20 år er en signifikant forskjell på høyde og vekt, lungefunksjon og infeksjon med *P. aeruginosa*. I denne klassen må man regne med at de fleste med CF allerede har fått sin diagnose.

#### **4.1.3 Wisconsin-studien**

Den randomiserte kontrollerte studien som ble startet i Wisconsin, USA, i 1985 er til dags dato det mest omfattende arbeidet som er gjort rundt CF-nyfødtscreening og fortjener en lengre omtale. I løpet av årene 1985-1994 ble det i Wisconsin randomisert 650 341 barn – dette utgjorde 99% av alle levendefødte – til enten en screeninggruppe eller en kontrollgruppe. I praksis ble det tatt filterpapirprøver av både barna i screeninggruppen og i kontrollgruppen, men for de sistnevnte ble resultatene lagret blindt til barna fylte fire år. Resultatet fra filterpapirprøven til kontrollbarna ble avdekket dersom barna fikk en CF diagnose på klinisk grunnlag. I tillegg fikk alle barna sine resultater avdekket når de fylte fire år, som ved starten av studien var gjennomsnittsalderen for diagnostisering av CF i USA.

Til sammen ble henholdsvis 48 pasienter identifisert i kontrollgruppen og 56 ble identifisert i screeninggruppen, hvorav 5 var falske negative og altså ble diagnostisert på klinisk grunnlag. Dette tilsvarer en sensitivitet på ca 90 %. Initialt bestod

screeningtesten kun av en IRT analyse. I 1991 gikk man over til å benytte en tostegs-strategi med en lavere cutoffverdi for IRT og en DNA-analyse for mutasjonen  $\Delta F508$  som steg to. Denne fremgangsmåten viste seg å ha bedre sensitivitet uten å øke kostnadene. Den endelige diagnosen ble stilt ved hjelp av svetteiontoforese. Pasientenes kliniske tilstand ble vurdert så snart de fikk sin diagnose, hvorpå de startet med en intensiv behandling som var individuelt tilpasset den enkelte pasient ut ifra felles retningslinjer. Alle pasientene fikk tett oppfølging (hver sjette uke i løpet av første leveår, deretter hver tredje måned), og behandlerne visste ikke hvilken gruppe pasientene tilhørte. Barna fra de to gruppene ble fulgt til de var 16 år gamle og sammenliknet, hovedsakelig med tanke på ernæringsstatus, lungefunksjon og kognitiv funksjon.<sup>56</sup>

Da randomiseringen var ferdig viste det seg at signifikant færre pasienter i kontrollgruppen hadde den mest alvorlige mutasjonen,  $\Delta F508$ , og færre hadde pankreasinsuffisiens, henholdsvis 79 % og 92 % i kontroll- og screeninggruppen (noe som etter nøye analyser kunne tilskrives tilfeldigheter og ikke mangler i randomiseringsprosedyren). Det betyr altså at kontrollgruppen kunne sies å ha et bedre utgangspunkt.<sup>56</sup>

#### **4.1.4 Ernæringsstatus**

Tall fra Wisconsin-studien viste at barna i screeninggruppen kom betydelig bedre ut med tanke på ernæringsstatus enn de i kontrollgruppen, også mange år etter at diagnosen ble stilt. Ernæringsstatus ble sammenliknet ved å se på z score for høyde og vekt i de to gruppene, samt ved å se på hvor stor andel av barna som lå under 10 %-persentilen for høyde og vekt. For barna i kontrollgruppen ble det så langt det var

mulig samlet inn data om høyde og vekt fra allmennpraktikere eller foreldre fra perioden før diagnosen ble stilt. Barn med mekoneumileus ble ikke tatt med i analysene. Z-score, altså antall standardavvik under eller over gjennomsnittet for høyde og vekt i den aktuelle aldersgruppen, var signifikant bedre i screeninggruppen. Beregnet med GEE-analyse fant man  $p=0,06$  for vekt, altså en marginalt signifikant forskjell, mens for høyde var forskjellen mer imponerende med  $p=0,009$ .<sup>56</sup>

Betydelig flere pasienter befant seg under 10 %-persentilene for høyde og vekt i kontrollgruppen. Ved bruk av GEE-analyse fant man  $p=0,003$  for begge variablene. Odds ratio for vekt under 10 %-persentilen i kontrollgruppen sammenliknet med screeninggruppen var 4,12 (95 % konfidensintervall 1,64-10,38) og den tilsvarende odds ratio for høyde var 4,62 (95 % konfidensintervall 1,70-12,61). Etter 9-årsalder hadde ingen av barna i screeninggruppen høyde eller vekt under 10 %-persentilen, mens omtrent 20 % av barna i kontrollgruppen lå under de respektive persentilene ved 11-årsalder ( $n=17$ ). Det ser altså ut til at barna i kontrollgruppen også kommer dårligere ut mange år etter at intensiv behandling er startet. Det at forskjellen mellom gruppene ikke utjevnes over tid, peker mot at tidlig diagnose og tidlig behandling er avgjørende for normal vekst gjennom hele barndommen.<sup>56</sup>

#### **4.1.5 Kognitiv funksjon**

Interessant nok tyder mye på at foruten den åpenbare effekten på høyde og vekt, har den ernæringsmessige fordelene ved nyfødtscreening også en positiv innvirkning på kognitiv funksjon hos barn med CF. Det er kjent at ernæringsstatus i spedbarnsalderen er viktig med tanke på utvikling av sentralnervesystemet og dets kognitive funksjoner.<sup>67-69</sup> Pasienter med ubehandlet pankreasinsuffisiens er utsatt for å få

mangel på de fettløslige vitaminene, spesielt vitamin E-mangel utvikles raskt<sup>65-66</sup>, og sammenhengen mellom vitamin E-mangel tidlig i livet og redusert kognitiv funksjon er signifikant.<sup>79</sup> Wisconsin-studien viste at barna i kontrollgruppen langt oftere var alvorlig underernærte ved diagnosetidspunktet, og i tillegg avslørte den at frem til 2-årsalder hadde de signifikant mindre hodeomkrets enn barna i screeninggruppen.<sup>56,75</sup>

Koscik et al. lot 7 til 16 år gamle barn i studien gjennomføre en kognitiv test (The test of Cognitive Skills, 2. utgave). En subgruppe pasienter skilte seg ut ved å oppnå signifikant dårligere score enn de andre på testen. Det var de pasientene fra kontrollgruppen som hadde hatt vitamin E-mangel på diagnosetidspunktet. Pasienter fra både kontroll- og screeninggruppen uten vitamin E-mangel på diagnosetidspunktet gjorde det bedre på testen, og det gjorde også pasienter fra screeninggruppen som *hadde* hatt vitamin E-mangel da diagnosen ble stilt.<sup>80</sup> Det betyr altså at man med en tidlig diagnose og deretter adekvat behandling med tilskudd av fettløslige vitaminer og pankreasenzymmer kan unngå en uheldig kognitiv utvikling hos barn med CF, selv de barna som har et dårligere utgangspunkt til å begynne med.

#### **4.1.6 Lungehelse**

Nyfødtscreeningens gunstige virkning på pasientenes ernæringsstatus er overbevisende. – Det er derimot ikke like lett å trekke en klar konklusjon når det gjelder effekten på lungesykdom. Lungesykdom ble i Wisconsin-studien vurdert ved hjelp av Shwachman–Kulczyckis score, røntgen thorax ved diagnose og deretter årlig (Wisconsin chest x-ray score (WCXR-score) ble brukt), kulturer gjort på sekret fra luftveiene, samt lungefunksjonstester fra pasientene var 7 år gamle.

Lungefunksjonstestene som ble tatt når barna fylte 7 år og deretter hver sjette måned,

viste ingen signifikante forskjeller mellom de to gruppene. Ved 7-årsalder var % av normal FEV<sub>1</sub>/FVC  $94 \pm 1.8\%$  i screeninggruppen og  $95 \pm 1.3\%$  i kontrollgruppen ( $p = 0.54$ ). Resultatene holdt seg relativt gode gjennom hele studien, med langsom reduksjon i lungefunksjonen i begge grupper.<sup>57</sup>

Røntgenbilder av lungene tatt like etter at diagnosen ble stilt viste at barna i kontrollgruppen hadde flere patologiske forandringer på diagnosetidspunktet, spesielt peribronkiale fortykninger og bronkiektasi. Om lag halvparten av pasientene i kontrollgruppen hadde potensielt irreversible lungeforandringer sammenliknet med en fjerdedel av pasientene i screeninggruppen. Dette reflekterer imidlertid bare at barna i screeninggruppen er identifisert tidligere i sykdomsforløpet. Spørsmålet er altså om tidlig iverksetting av behandling kan hindre disse barna i å utvikle like alvorlige forandringer som barna i kontrollgruppen.<sup>57</sup>

Etter hvert som barna ble eldre og man sammenliknet røntgenbilder fra barn på samme alder, viste det seg at pasientene i screeninggruppen slett ikke kom bedre ut, tvert imot hadde de fra 12-årsalder og oppover signifikant dårligere WCXR-score, og forskjellen økte jo eldre pasientene ble. Igjen var peribronkiale fortykninger og bronkiektasi de vanligste forandringene, men denne gange altså hyppigere hos blant pasientene i screeninggruppen. Dette uventede resultatet kan delvis forklares med at det som tidligere beskrevet var flere pasienter med genotype  $\Delta F508$  og flere med pankreasinsuffisiens blant de screenede. Begge disse faktorene er assosiert med alvorligere lungesykdom. I tillegg viste det seg at det var signifikant flere i screeninggruppen som var infisert med *pseudomonas aeruginosa*. Dersom man korrigerte for disse tre faktorene, forsvant forskjellen mellom gruppene.<sup>57</sup>

P aeruginosa-infeksjon hadde størst betydning for den ovennevnte forskjellen og hadde også negativ effekt på den kliniske tilstanden vurdert med Shwachman–Kulczyckis score (signifikant bedre i kontrollgruppen,  $p=0,027$ ). De pasientene som kom dårligst ut, var de som var blitt smittet med bakterien i ung alder. Medianalderen for positiv kultur for P aeruginosa var 3,01 år i screeninggruppen mot 6,04 i kontrollgruppen ( $p=0,007$ ). Ved nærmere gjennomgang fant man at det var en subgruppe pasienter som fikk P aeruginosa-infeksjon langt tidligere enn de andre pasientene. Disse hadde fått behandling ved et gammelt og lite CF-senter der unge og gamle pasienter ikke var atskilt. Det var forholdsvis flere pasienter fra screeninggruppen som hadde fått behandling her, noe som forklarer forskjellen delvis.<sup>57</sup> Likevel må en vedkjenne at tidlig diagnose og tidlig behandlingsstart dessverre er en risikofaktor for tidligere smitte med P aeruginosa.

Når det gjelder respiratorisk helse fant man altså i denne studien kun en fordel med nyfødtscreening, nemlig at pasientene i screeninggruppen langt sjeldnere hadde potensielt irreversible lungeforandringer allerede ved diagnosestilling. Imidlertid så det ikke ut til at dette gav dem noen fordel med tanke på fremtidig lungefunksjon. Det må i denne sammenheng nevnes at det nå finnes behandlingsmåter som ikke ennå var tilgjengelige da Wisconsin-studien ble gjennomført, og disse kan forsinke utviklingen av irreversible forandringer i lungene samt bedre lungefunksjonen til pasienter infisert med pseudomonas.<sup>60–64</sup> Kombinert med grundige rutiner for å unngå smitte med P aeruginosa så lenge som mulig, gir dette altså håp om at nyfødtscreening likevel kan ha en positiv effekt på CF-pasientenes lungefunksjon.

#### 4.1.7 Overlevelse

Det er vanskelig å si noe om levealder blant screenede og ikke-screenede CF-pasienter, ettersom ingen av studiene har pågått lenge nok. Jeg vil derfor konsentrere meg om overlevelse blant barn.

Inntil nylig har man hatt lite vitenskapelig belegg for å hevde at nyfødtscreening har en positiv effekt på CF-pasienters overlevelse. Grosse et al. publiserte i september 2006 en metaanalyse som tok for seg mortaliteten frem til ca 10 års-alder blant screenede og ikke-screenede barn med CF. Fem studier ble gjennomgått; tre fra Europa, en fra USA og en fra Australia. I samtlige studier var barn med mekoniumileus ekskludert fra materialet, ettersom disse som kjent får sin CF-diagnose kort etter fødselen og dermed ikke forventes å ha noen nytte av screening. To av studiene – den allerede omtalte Wisconsin-studien samt en studie gjennomført i Storbritannia – var randomiserte kontrollerte studier. En studie fra Italia og en fra Frankrike var geografiske kohort-studier – det ble altså sammenliknet grupper fra forskjellige regioner innenfor de respektive landene. Studien fra Australia er en historisk kohort-studie der hver av gruppene utgjøres av barn født over en treårs-periode henholdsvis like før og like etter at nyfødtscreening for CF ble innført.<sup>58</sup>

Med unntak av Wisconsin-studien, hvor alle barna i begge grupper levde lenger enn sin tiende fødselsdag, ble det i alle studiene funnet at færre barn døde før fylte 10 år dersom de tilhørte den screenede gruppen enn om de tilhørte den ikke-screenede. Den absolutte reduksjonen i kumulert mortalitet utgjorde fra 5,6 % i det britiske materialet til 11,8 % i det italienske. I det samlede materialet fra de fire studiene utgjorde

forskjellen 9,6 %. I alle de fire studiene hvor en forskjell i mortalitet ble funnet, var denne statistisk signifikant ( $p < 0,001$  for det samlede materialet).<sup>58</sup>

To av studiene har betydelige svakheter – den australske er en historiske kohort-studie, og dermed er det vanskelig å avgjøre hvor mye av den reduserte mortaliteten som skyldes innføringen av screening og hvor mye som skyldes andre faktorer, hovedsakelig endringer i behandlingsopplegget for barn med CF som gjør at barn født senere, altså i den screenede kohorten, kommer bedre ut. I den italienske studien, der to geografiske regioner sammenliknes, kan sosiale og økonomiske forskjeller mellom de to regionene være kilde til bias. Kun i Wisconsin-studien var det ingen dødsfall verken i den screenede eller den ikke-screenede gruppen. Det kan kanaskje tilskrives den gode kvaliteten på behandling og den tette oppfølgingen, som alle barna i denne randomiserte kontrollerte studien fikk.<sup>58</sup>

Grosse et al. gikk også igjennom data fra det amerikanske CF Foundation Patient Registry (CFFPR) og sammenlignet antall CF-relaterte dødsfall blant barn født i stater med og uten CF nyfødtscreening. I dette materialet var den kumulerte mortaliteten frem til 10-årsalder 0,65% i stater med CF-screening mot 2,35% i stater uten. Den absolutte forskjellen, som altså utgjorde 1,70%, var ikke statistisk signifikant ( $p = 0,13$ ).<sup>58</sup>

Den lite overbevisende effekten som screening synes å ha på mortaliteten blant barn i USA, kan i følge Grosse et al. skyldes det allerede lave antallet CF-relaterte dødsfall før 10-årsalder. Mye tyder altså på at hvorvidt nyfødtscreening kan bidra til å senke barnedødeligheten avhenger av hvor godt det eksisterende behandlingsopplegget er.



Dermed er det usikkert om innføring av screening i Norge kan bidra ytterligere til å redusere dødeligheten.

## **4.2. Psykososiale aspekter ved nyfødtscreening for CF**

Eventuelle psykososiale fordeler og ulemper ved å screene nyfødte for CF må også diskuteres. Den åpenbare fordelen er at familier til de barna som ellers ville fått en diagnose basert på symptomer, slipper måneder eller år med utmattende legebesøk, tester og behandlingsforsøk uten å vite hva som feiler barnet deres og uten å vite hva framtiden vil bringe. Generelt har familier til CF-barn som får sin diagnose via screening større tiltro til helsevesenet og føler seg bedre ivaretatt enn når barnet får en symptombasert diagnose.<sup>70</sup>

En CF-diagnose hos ett barn betyr også at fremtidige søsken av barnet vil ha 25 % sannsynlighet for å ha sykdommen. Selv om dette nok fører til bekymring hos de fleste foreldre, gir det også mer realistiske forventninger og åpner eventuelt for bruk av prenatal diagnostikk. En må også tenke på at noen CF-pasienter forblir symptomfrie helt inn i voksen alder, og dersom disse fanges opp med screening, må de altså bekymre seg unødig i mange år før symptomene melder seg. Heldigvis kan diagnostiske undersøkelser bidra til å avsløre en god prognose, slik at pasienten får adekvat informasjon og kun nødvendig behandling. En fordel i denne sammenheng er at screeningmetoden er svakest på å fange opp pasienter med sjeldne mutasjoner som gir mild sykdom.

Med denne som med alle andre screeningtester vil det være en del falske positive resultater, noe som utsetter familiene til friske barn for en unødvendig psykisk påkjenning. Faktisk fant Tluczek et al. at 77 % av mødre til spedbarn som ventet på en diagnostisk svetteprøve etter positivt screeningresultat utviklet symptomer på depresjon.<sup>71</sup> Likevel er det faktum at en screeningtest utsetter falske positive for unødig stress noe en vanligvis aksepterer, og i stedet bør en tilstrebe at det går kortest mulig tid mellom screeningtesten og den diagnostiske prøven. Noen av de falske positive viser seg å være bærere sykdomsgenet (dersom man bruker en IRT/DNA fremgangsmåte). Det kan reise bekymring for at fremtidige søsken av barnet skal være affisert, for at barnet skal gi sykdomsgenet videre til sine barn og redsel for at barnet likevel skal utvikle sykdommen. Her er veiledning viktig, slik at familien får et mest mulig realistisk bilde av hva det innebærer å være bærer av et sykdomsgen.<sup>53,72</sup>

Uheldige psykososiale konsekvenser finnes til en viss grad ved enhver form for screening. Min mening er at de klare kliniske fordelene ved å screene, samt de ønskelige psykososiale konsekvensene for de fleste familier med et CF-rammet barn, rettferdiggjør at noen personer vil utsettes for unødig psykisk stress. Med en forståelsesfull og adekvat tilnærming fra helsevesenet sin side, bør en tilstrebe at disse uheldige konsekvensene blir så små som mulig.

#### **4.3 Nyfødtscreening for CF og samfunnsøkonomi**

Til sist hører det med å se på det økonomiske aspektet ved å inkludere screening for CF i det norske screeningprogrammet for nyfødte. Det er gjort beregninger for hvor mye et CF-screeningprogram vil koste i en rekke land.<sup>73-76</sup> En artikkel nylig publisert i

The Lancet tar utgangspunkt i Storbritannia og gir oss et estimat over hvor mye det vil koste å screene alle nyfødte for CF, i tillegg til at den sammenlikner behandlingskostnader for pasienter diagnostisert med nyfødtscreening og pasienter diagnostisert på klinisk grunnlag.<sup>76</sup>

Screeningsprosedyren som tallene er beregnet ut ifra er en IRT/DNA-fremgangsmåte der man bruker den kommersielle OLA 31 m CF mutation kit som tester for 31 ulike mutasjoner og som også er i bruk i Norge.<sup>14</sup> Man fant at ved bruk av denne metoden ville et screeningprogram for nyfødte koste US\$4,44 per screenede barn, og dette tilsvarte US\$8663 per barn diagnostisert med CF. Inkludert i beregningen var kostnader til nødvendig materiell, nødvendig utstyr og vedlikehold av dette samt lønn til involvert personell. Kostnader som allerede finnes med det eksisterende screeningprogrammet (som til blodprøvetaking o.l.) ble ikke tatt med.<sup>76</sup>

I Italia beregnet man kostnadene ved å bruke en IRT/DNA (PCR-OLA)/IRT-fremgangsmåte, og disse kom på US\$ 5,14 per screenede barn og US\$16 298 per barn diagnostisert med CF.<sup>73</sup> I Nederland sammenliknet man kostnader og effektivitet for fire ulike screeningsstrategier. De inkluderte utgiftene gjaldt alt fra genetisk veiledning til reiseutgifter, og man estimerte at man kunne spare rundt €1,8 millioner årlig på å innføre nyfødtscreening for CF.<sup>74</sup>

Når man sammenliknet kostnader til behandling i Storbritannia, estimerte man at behandlingen gitt pasienter med klinisk diagnose (alder 1-9 år) kostet 60-400 % mer enn behandlingen til barn identifisert med nyfødtscreening. Man estimerte at man kunne spare i gjennomsnitt US\$3 397 344 per år på behandlingskostnader, og til

sammenlikning ville nyfødtscreening for CF koste US\$2 971 551 per år.<sup>76</sup> Riktignok er det heftet en del usikkerhet til tallene, blant annet fordi ikke-screenede barn som har CF, men er såpass friske at de ikke ennå er blitt diagnostisert, ikke er tatt med.

Til gjengjeld kan vi regne med at det er andre områder enn behandling der screening kan føre til reduserte kostnader. For eksempel var antallet rekvirerte svetteprøver i Wisconsin halvert fra 1670 i 1990 til 804 i 2000 etter at nyfødtscreening ble innført.<sup>75</sup> Når det gjelder indirekte kostnader, slik som i forbindelse med egne eller foreldres tapte arbeidsdager, trygdeytelser o.l., finnes det ingen beregninger, men det er rimelig å anta at når pasienter som fanges opp med screening generelt er friskere, vil screening føre til reduserte indirekte kostnader.<sup>76</sup> Alt i alt kan vi regne med at penger spart ved at barn med CF diagnostiseres tidlig, vil være nok til å dekke store deler av kostnadene, om ikke alle, ved å legge CF til i screeningprogrammet for nyfødte.<sup>75-76</sup>

#### **4.4 Kan nyfødtscreening for CF gjennomføres i Norge?**

Hvorvidt tidlig diagnose med nyfødtscreening er til fordel for de som rammes av sykdommen, er en side av problemstillingen. En annen er hvorvidt et slikt screeningprogram praktisk sett kan gjennomføres i Norge med tilfredsstillende resultater. Hovedproblemet i denne sammenheng er at vi i Norge har en mer heterogen mutasjonsfordeling enn i mange andre land. I vårt land utgjør  $\Delta F508$ -mutasjonen om lag 60 % av de sykdomsfremkallende allelene, mot blant annet 77 % i Australia, 75 % i Storbritannia, rundt 68 % i USA og Frankrike – men kun 51 % i Italia.<sup>11-14</sup> De resterende prosentene utgjøres av et stort spekter av andre mutasjoner, og det er åpenbart at man kun kan teste for en liten brøkdel av disse. Med tanke på

praktisk gjennomføring av screening, er det selvsagt en fordel når et lite antall mutasjoner står for en stor prosentandel av de muterte allelene.

I et norsk materiale med 148 CF-pasienter fant man hele 11 mutasjoner med prevalens 1 % eller høyere. De hyppigste, foruten  $\Delta F508$ -mutasjonen, var R117H og R117C med 4,1 % hver, samt 394delTT og 4005+2T->C (den såkalte Bergensmutasjonen, som også er hyppig i resten av landet) – hver av de to sto for 3,8 %. Dersom man testet pasientene for de fem vanligste mutasjonene, identifiserte man 78 % av de muterte genene. Med det kommersielt tilgjengelige OLA31m kit'et fant man bare 74 % av allelene, da mange av de hyppigste mutasjonene hos de aktuelle pasientene ikke er inkludert i kit'et. Brukte man både kit'et og i tillegg analyserte for tre andre mutasjoner, identifiserte man faktisk 85 % av allelene.<sup>14</sup>

Det er umulig å si ut ifra disse tallene nøyaktig hvor mange CF-pasienter som fortsatt vil ha ukjente mutasjoner på begge alleler. I teorien kunne man tenke seg at de resterende mutasjonene fordelte seg slik at 15 % av pasientene ville ha uidentifiserbare mutasjoner på begge alleler, men dette er et "worst case scenario". Blant de nevnte 148 CF-pasientene gjaldt dette faktisk ingen – 107 pasienter hadde to kjente mutasjoner, mens de resterende hadde en kjent og en ukjent.<sup>14</sup> Vi kan regne med at dersom vi kan fange opp 80-85 % av mutasjonene i vår befolkning, så vil minst 90 og sannsynligvis nærmere 100 % av pasientene identifiseres. De kommersielle kit'ene forbedres dessuten stadig, og i den utgaven som brukes i dag er blant annet mutasjonen 394delTT også tatt inn.<sup>81</sup>

La oss se på et eksempel fra Italia, siden situasjonen her tilsynelatende er enda mindre fordelaktig enn i Norge. I Italia har man siden 1998 løst problemet med genetisk heterogenitet ved å benyttet seg av en IRT/DNA(PCR-OLA)/IRT-metode. Denne går ut på at barn med IRT-verdier over cutoff får utført genanalyse med OLA31m mutation-testen; de som viser seg å være homozygote eller compound heterozygote for mutasjoner som testen omfatter, refereres straks til et CF-senter, mens barn med kun en identifisert mutasjon får utført en svettetest. Barn uten noen påvist mutasjon får ta en ny IRT-test etter en tid, og hvis denne fortsatt er over cutoff-verdien tas det i tillegg en svettetest. Med denne strategi har man oppnådd en sensitivitet på nærmere 100 % og spesifisitet på 98,6 %.<sup>73</sup>

Alt i alt kan vi oppsummere med at den genetiske heterogeniteten som vi i Norge finner i CFTR-genet, neppe er et hinder for at vi kan screene nyfødte for CF med gode reslutater, men snarer en utfordring med tanke på hvordan screeningen praktisk sett skal utformes.

Problemet er dessuten kanskje av mindre betydning enn man tror. IRT-nivåer ved fødselen er korrelert til grad av pankreasinsuffisiens hos barnet, og denne er igjen korrelert til sykdommens alvorlighetsgrad. Altså er det mer sannsynlig at barn med mild sykdomsgrad blir falske negative. Også når det gjelder sykdomsgivende mutasjoner, er det slik at de hyppigste mutasjonene gir mest alvorlig sykdom.<sup>2</sup> Med andre ord er de barna som hyppigst vil fanges opp med screening, også de som vil ha størst nytte av en tidlig diagnose.

## 5 Konklusjon

Nyfødtscreening for CF fører til færre komplikasjoner og mindre belastende behandling for CF-rammede pasienter. I tillegg gir screeningen pasientene en overbevisende fordel i høyde- og lengdevekst – og ikke minst er den gunstige ernæringsstatusen assosiert med bedre prestasjoner på kognitive tester. Det er foreløpig ikke vist noen sikker effekt på overlevelse og lungehelse – imidlertid er det håp om at screening i kombinasjon med nye behandlingsmetoder, kan hindre at pasienter med CF utvikler irreversible forandringer i lungene. Ser man på den psykososiale siden ved å screene, er det både fordeler og ulemper. Slike ulemper finnes til en viss grad med alle former for screening, og etter min mening er den kliniske gevinsten ved å screene nok til å veie opp for disse. Tidlig diagnostisering av CF-pasienter kan føre til betydelig reduserte både direkte og indirekte kostnader for samfunnet, noe som har ført til at nyfødtscreening for CF i andre land har blitt en økonomisk gunstig løsning. Den genetiske heterogeniteten som i vår populasjon finnes i CFTR-genet, er neppe til hinder for at screening kan gjennomføres i Norge med gode resultater.

På bakgrunn av en overbevisende klinisk effekt og liten risiko for uheldige bivirkninger, mener jeg at det ikke lenger er noen grunn til å vente med å legge screening for cystisk fibrose til i det norske screeningprogrammet for nyfødte.

## 6 Referanser

1. Marshall SG, Debley JS. The Respiratory System. I Nelson Essentials of Pediatrics, 5<sup>th</sup> edition, Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, Behrman RE. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 625-653.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. The Molecular and Biochemical Basis of Genetic Disease. I Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6<sup>th</sup> edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 203-254.
3. Maitra A, Kumar V. Genetic and Pediatric Diseases. I Robbins Basic Pathology, 7<sup>th</sup> edition, Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Saunders, Philadelphia, 2003; 211-263.
4. Haslett C, Chilvers ER, Corris PA. Respiratory disease. I Davidson's Principles and Practice of Medicine, 19<sup>th</sup> edition, Haslett C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002; 483-574.
5. Campbell PW, White TB. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: An Opportunity to Improve Care and Outcomes. Journal Pediatr 2005; 147(3 Suppl):S2-S5.
6. Wagner JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10:500.
7. [www.gosh.nhs.uk/newborn/cf/screening/index.htm](http://www.gosh.nhs.uk/newborn/cf/screening/index.htm) Konsultert 18.09.07
8. [www.cff.org/legislative\\_action/state\\_issues/StatesNewbornScreening/](http://www.cff.org/legislative_action/state_issues/StatesNewbornScreening/) Konsultert 18.09.07
9. Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. J Inher Metab Dis 2003; 26:729.
10. Massie J, Clements B: Australian Paediatric Respiratory Group. Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience – twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. Pediatr Pulmonol 2005; May 39(5):440-6.
11. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farell PM. Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations. Correlation With Incidence Data and Application to Screening. Human Mutation 2002 19:575-606.
12. Estivill X, Bancells C, Ramos C, Biomed CF Mutation Analysis Consortium. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. Hum Mutat 1997; 10:135-154.



13. Lucotte G, Hazout S, De Braekeleer M. Complete map of Cystic Fibrosis mutation DF508 frequencies in Western Europe and correlation between mutation frequencies and incidence of disease. *Human Biol* 1995; 67:797-803.
14. Eiklid K, Storrøsten OT. Mutations in Norwegian Cystic Fibrosis Patients. Department of medical genetics, National Center Cystic Fibrosis, Ullevål University Hospital 2003. Poster
15. [www.cf norge.no](http://www.cf norge.no) Konsultert 20.01.07.
16. [www.legeforeningen.no/index.gan?id=93597](http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=93597) Konsultert 17.09.07
17. Personlig meddelelse fra Per Kristian Knudsen, Norsk senter for cystisk fibrose, Ullevål Universitetssykehus. 2007
18. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992.
19. [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/) Konsultert 21.01.07.
20. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:547.
21. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43:1020.
22. DiSant' Agnese PA, Hubbard VS. The gastrointestinal tract. I: Cystic Fibrosis, Taussig LM (Red.), Thieme-Stratton, New York, 1984, s. 296.
23. Bass S, Connon JJ, Ho CS. Biliary tree in cystic fibrosis. Biliary tract abnormalities in cystic fibrosis demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1983; 84:1592.
24. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 346:587.
25. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332:1475.
26. Brugman SM, Taussig LM. The reproductive system. I: Cystic Fibrosis, Taussig LM (Red.), Thieme-Stratton, New York, 1984, s. 232.
27. Gilljam M, Ellis L, Corvey M, et al. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126:1215
28. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336:487.
29. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132:589.

30. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1S.
31. Denning CR, Huange NN, Cusay LR, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatr* 1980; 66:752.
32. Davis PB, DelRio S, Muntès JA, et al. Sweat chloride concentration in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 138:34.
33. Goodchild MC, Watson E. Diagnostic methods and screening. I: Cystic Fibrosis, Hodson ME, Geddes DM (Red.), Chapman and Hall Medical, London, 1995, s. 179.
34. Sueblinvong V, Suratt BT, Weiss DJ. Novel therapies for the treatment of cystic fibrosis: new developments in gene and stem cell therapy. *Clin Chest Med*. 2007 Jun 28(2):361-79.
35. Fluge G. Cystisk fibrose I Helseregion Vest. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 5:568
36. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. WHO Chronicle 1968; 22(11):473.
37. Morabia A, Zhang FF. History of medical screening: from concepts to actions. *Postgrad Med J*. 2004 Aug; 80(946):463-9.
38. Guthrie, R, Susi, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338.
39. [www.museumofdisability.org/html/info/exhibits\\_birth1.asp](http://www.museumofdisability.org/html/info/exhibits_birth1.asp) Konsultert 16.01.07.
40. <http://avd.rikshospitalet.no/nyfscreen/> Konsultert 18.09.07.
41. Buyukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Nov; 19(11):1291-8. Review
42. Personlig meddelelse fra Screeningsenteret, Rikshospitalet.
43. Khoury, MJ, McCabe, LL, McCabe, ER. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 348:50.
44. Kaye, CI. Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 2006; 118:e934.
45. Tarini, BA, Christakis, DA, Welch, HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics* 2006; 118:448.
46. Grosse SD, Dezateux C. Newborn screening for inherited metabolic disease. *Lancet* 2007 Jan 6:369 (9555):5-6.

47. Hansen G. Nyfødscreeningen utvider. *Bioingeniøren* 2007; 4:17.
48. Personlig meddelelse fra Ola Didrik Saugstad, PFI, Rikshospitalet.
49. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472-4.
50. R.G. Gregg, A. Simantel, P.M. Farrell, R. Koscik, M.R. Kosorok, A. Laxova et al., Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatr* 1997; 99:819–824.
51. P.M. Farrell, R.A. Aronson, Hoffman and R.H. Laessig, Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: first application of population-based molecular genetics testing. *Wisc Med J* 1991; 93:415-421.
52. J.L. Bobadilla, M.H. Farrell and P.M. Farrell, Applying CFTR molecular genetics to facilitate the diagnosis of cystic fibrosis through screening. *Adv Pediatr* 49 (2002), pp. 131–190.
53. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: Ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003; 143(6):707-712.
54. Accurso FJ, Sontag MS, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147(3 Suppl):S37-41.
55. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol.* 2003 May;35(5):342-9.
56. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *J Pediatr.* 2001 Jan;107(1):1-13.
57. P. M. Farrell, Z. Li, M. R. Kosorok, A. Laxova, C. G. Green, J. Collins, H.-C. Lai, M. J. Rock, and M. L. Splaingard. Bronchopulmonary Disease in Children with Cystic Fibrosis after Early or Delayed Diagnosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, November 1, 2003; 168(9): 1100 - 1108.
58. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):362-6.
59. M. E. Merelle, J. Huisman, A. Alderden-van der Vecht, F. Taat, D. Bezemer, R. W. Griffioen, G. Brinkhorst, and J. E. Dankert-Roelse. Early Versus Late Diagnosis: Psychological Impact on Parents of Children With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*, February 1, 2003; 111(2): 346 - 350.

60. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowirz D, Bowman CM, Marshall BC, *et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23–30.
61. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:232–236.
62. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw DJ for the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2001;16:749–767.
63. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725–726.
64. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, von der Hardt H. Placebo controlled, double blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:88–92.
65. R.J. Sokol, M.C. Reardon, F.J. Accurso, C. Stall, M.R. Narkewicz and S.H. Abman *et al.*, Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infants with cystic fibrosis identified by screening of newborns, *Am J Clin Nutr* 50 (1989), pp. 1064–1071.
66. A.P. Feranchak, M.K. Sontag, J.S. Wagener, K.B. Hammond, F.J. Accurso and R.J. Sokol, Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen, *J Pediatr* 135 (1999), pp. 601–610.
67. E. Pollitt, Developmental sequel from early nutritional deficiencies: conclusive and probability judgements, *J Nutr* 130 (2000) 350S–3S.
68. D.A. Levitsky and B.J. Strupp, Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns, *J Nutr* 125 (1995), pp. 2212S–2220S.
69. A. Lucas, R. Morley and T.J. Cole, Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient, *BMJ* 317 (1998), pp. 1481–1487.
70. M.E. Mérelle, J. Huisman, A. Alderden-van der Vecht, F. Taat, P.D. Bezemer, R.W. Griffioen *et al.*, Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 111 (2003), pp. 346–350.
71. Tluczek A, Kosciak RL, Endres K, Farrell PM, Rock MJ. Psychosocial risk associated with newborn screening for cystic fibrosis: parents' experience while awaiting the sweat test appointment. Manuscript in preparation, 2005.

72. E.H. Mischler, B.S. Wilfond, N. Fost, A. Laxova, C. Reiser, C.M. Sauer et al., Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics* 102 (1998), pp. 44–52.
73. Corbetta C, Seia M, Bassotti A, Ambrosioni A, Giunta A, Padoan R. Screening for cystic fibrosis in newborn infants: results of a pilot programme based on a two tier protocol (IRT/DNA/IRT) in the Italian population. *J Med Screen.* 2002;9(2):60-3.
74. M.E. van den Akker-van Marle, H.M. Dankert and P.H. Verkerk *et al.*, Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis, *Pediatrics* 2006; 118 (3):896–905.
75. Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007 Jun;28(2):297-305. Review.
76. Wilcken B, Gaskin K. More evidence to favour newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1146-7.
77. Roussey M, Le Bihannic A, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagorne M, David V, Deneuille E, Ginies JL, Laurans M, Moisan-Petit V, Rault G, Vigneron P, Ferec C. Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):613. Epub 2007 Jul 12.
78. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005; 147:306.
79. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005; 147:S51.
80. Kosciak RL, Farell PM, Kosorok MR, et al. Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004; 113:1549.
81. Personlig meddelelse fra Kristin Eiklid, Avdeling for medisinsk genetikk, Ullevål Universitetssykehus.
82. M.N. Bronstein, R.J. Sokol, S.H. Abman, B.A. Chatfield, K.B. Hammond and K.M. Hambidge *et al.*, Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis, *J Pediatr* 1992; 120:533–540.